

# A REFLUXBETEGSÉG LÉPCSŐZETES KEZELÉSE A MINDENNAPOKBAN: AZ ELVEK ÉS A GYAKORLAT SZEMPONTJAI

Dr. Herszényi László<sup>(1)</sup>, Dr. Rosztóczy András<sup>(2)</sup>, Dr. Rácz István<sup>(3)</sup>, Dr. Kalabay László<sup>(4)</sup>,  
Dr. Wittmann Tibor<sup>(2)</sup>, Dr. Tulassay Zsolt<sup>(1)</sup>

(1) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

(2) Szegedi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika

(3) Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Győr

(4) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Családorvosi Tanszék, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A hatékony savszekréció-gátló szerek képezik a nyelőcső-refluxbetegség (GERD) kezelésének alapját. A GERD gyógyszeres kezelésében két stratégia ismert: a protonpumpagátló- (PPI-) alapú leépítő („step-down”) stratégia, valamint a H<sub>2</sub>-receptor-antagonista-alapú felépítő („step-up”) stratégia. A nemzetközi és a hazai szakmai ajánlások a leépítő („step-down”) stratégiát részesítik előnyben. Ennek ellenére, az alapel-látásban végzett friss hazai felmérés szerint a családorvosok 50%-a a felépítő („step-up”) stratégiát alkalmazza. Emiatt áttekintjük a két stratégia előnyeit és korlátait.

**Kulcsszavak:** nyelőcső-refluxbetegség, „step-up” stratégia, „step-down” stratégia, kezelés, protonpumpagátló, H<sub>2</sub>-receptor-antagonista

HERSZÉNYI L, ROSZTÓCZY A, RÁCZ I, KALABAY L, WITTMANN T, TULASSAY Z: THE STEP-WISE TREATMENT OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN EVERYDAY ROUTINE: STANDPOINTS OF PRINCIPLES AND PRACTICE

**SUMMARY:** Effective acid-suppressing agents are the mainstay of the treatment of GERD. For the medical management of GERD, two different strategies can be proposed: either the most effective therapy, i.e. proton-pump inhibitors (PPIs) can be given first (“step-down” approach), or histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonists (H<sub>2</sub>RAs) can be attempted first (the “step-up” approach). International and national guidelines suggest “step-down” strategy as the therapeutic approach of choice. Despite this recommendation, according to a recent Hungarian survey conducted at primary care level, “step-up” strategy was used in 50% by Hungarian family doctors. Therefore we analysed the advantages and pitfalls of both “step-down” and “step-up” strategies.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, “step-up” strategy, “step-down” strategy, treatment, proton-pump inhibitor, H<sub>2</sub>-receptor antagonist

Magy Belorv Arch 2015; 68: 169–176.

## Bevezetés

A nyelőcső-refluxbetegség (gastroesophageal reflux disease, GERD) gyógyszeres kezelése során a nyelőcső perisztaltikájának és az alsó nyelőcső-záróizom (lower esophageal sphincter, LES) működésének prokinetikus szerekkel történő befolyásolása, valamint a gyomorsav-szekréció savszekréció-gátlókkal történő csökkentése jön szóba. A jelenleg rendelkezésre álló prokinetikus szerek (metoclopramid, domperidon), vagy a közeljövőben esetleg bevezetésre kerülő hatóanyagok (pl. GABA-B-receptor-agonista baclofenanalógok) hatékonysága rendszerint nem megfelelő. A szokványosan alkalmazott prokinetikus szerekkel

szemben gyakori a tolerancia kialakulása, a baclofenanalógok rutinszerű alkalmazásának pedig határt szabnak a mellékhatások.

A fentiek miatt az elsődleges terápiás célt ma az jelenti, hogy a gyomor savszekréciójának gátlásával, ill. enyhe esetekben savközömbösítők vagy nyálkahártya-bevonó szerek alkalmazásával védjük meg a nyelőcsövet a refluxátum irritatív hatásától. A hatékony savszekréció-gátlás képezi a savfüggő betegségek kezelésének alapját. A gyomor sósavválasztásának élettani ingere a hisztamin, az acetil-kolin és a gasztrin, amelyek egymással összefüggenek. A savtermelés végső lépcsőjét a H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP-áz, az ún. „protonpumpa” jelenti. A klinikai gyakorlatban a savszekréció-gát-



lás terápiás hatékonysága messze felülmúlja a savkö-zömbösítőktől és a bevonószerektől várható eredményt. A savszekréció-gátló szerek közül ma a GERD kezelésére elsődlegesen a *protonpumpagátló (PPI)* szerek használatosak. A PPI szerek szelektíven és irreverzibilisen gátolják a gyomorban a parietalis sejt canalicularis membránjának szintjén a  $H^+/K^+-ATP$ -áz enzimet („protonpumpát”), amely a savszekréció folyamatának végső lépcsője. A PPI-kezelés a GERD minden stádiumában hatékonyabb, mint a  $H_2$ -receptor-antagonista- ( $H_2RA$ -) terápia.

A  *$H_2$ -receptor-antagonisták ( $H_2RA$  szerek)* rövid távon hatékonyan csökkentik a bazális és a serkentett gyomorsav-elválasztást. Alkalmazásuk elsősorban a GERD enyhébb, valamint időszakos („on-demand”) kezelést igénylő eseteiben javasolható.

### A GERD lépcsőzetes kezelése

A gyógyszeres kezelés során két felfogás ismert: a kezdeti fogva PPI-kezelésen alapuló leépítő („step-down”), valamint a felépítő („step-up”) kezelés (amelynek csupán a legutolsó lépcsőjét jelenti a PPI-kezelés) (1. ábra). A nemzetközi és a hazai ajánlások a PPI szerek fokozatos dóziscsökkentésén alapuló, leépítő („step-down”) kezelési stratégiát részesítik előnyben.<sup>2, 20, 28, 29</sup>

A „step-down” stratégia vonatkozásában egyértelmű különbséget kell tenni a típusos, szövődményen-

tes kórforma, ill. a szövődményes formák (intraluminális szövődmények: nyelöcsőfekély, vérzés, strictura, dysphagiával, odynophagiával szövődő GERD), valamint az extraoesophagealis manifesztációk (pl. nem szív eredetű mellkasi fájdalom, légúti szövődmények) között.

A „step-down” stratégia értelmében szövődménymentes, típusos esetekben az indító kezelés általában alap dózissal, súlyosabb vagy szövődményes esetekben dupla dózissal PPI szer adását jelenti. Típusos, szövődménymentes esetekben a tünetmentesség elérését követően 2–4 héttel a dózis felezhető, majd további tünetmentesség esetén megkísérélhető a PPI szer teljes elhagyása, és áttérés az igény szerinti, alkalmasszerű („on-demand”) kezelési stratégiára.

A jelentős relapszusarány miatt általában fenntartó kezelés is szükséges. A fenntartó kezelés során a tünetmentességre és a még hatékonyan bizonyuló savszekréció-gátlásra kell törekednünk. A fenntartó kezelés általában meggyezik a leépítő („step-down”) kezeléssel, amelynek során csökkentett dózissal PPI- vagy  $H_2RA$ -kezelésre térhetünk át. Enyhe, ritkábban jelentkező GERD-tünetek, ill. remisszióban lévő NERD esetében elfogadható álláspont az ún. alkalmasszerű („on-demand”) kezelés, amelynek során a PPI és a  $H_2RA$  egyaránt hatékonyak lehetnek.

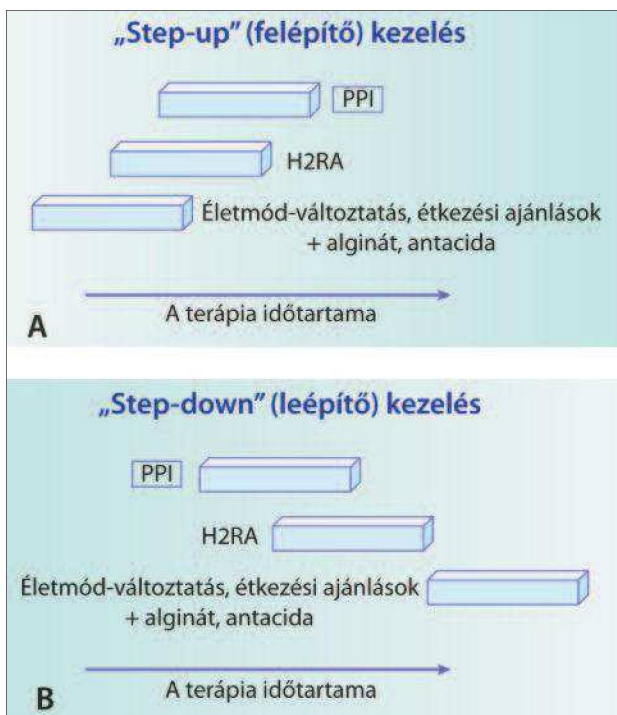
Szövődményes formák és extraoesophagealis manifesztációk esetén a fenntartó terápia szuverén eszköze a PPI, sőt adott esetben az emelt dózissal PPI-kezelés.

### Nehézségek a mindennapos gyakorlatban

A GERD új, Montreal-meghatározása szerint a GERD a gyomortartalom visszaáramlásából adódó állapot, amely a betegnek kellemetlenséget okozó tünetek és szövődmények összessége. A GERD korábbi, morfológiai alapú endoszkópos osztályozásával szemben a Montreal-osztályozás a klinikai tünetek értékelését helyezi előtérbe (alapvetően tünetvezérelt osztályozás), és csak másodlagosan támaszkodik az endoszkópos eltérésekre.<sup>21, 50</sup>

A Montreal-osztályozás definíciója azonban nem ad megfelelő diagnosztikus és terápiás támpontokat a mindennapi gyakorlat számára: nem tér ki a tünetek gyakoriságára, nem mérlegeli a GERD-tünetek súlyosságát, nem jelöli meg sem a kezdeti, sem a hosszú távú kezelés stratégiáját. Mindezek alapján nem alkalmas a savszekréciógátló kezelés hatékonyságának értékelésére sem.<sup>22</sup>

A gyomorégés és a savas visszaáramlás (regurgitáció) jellegzetes tünetek, fennállásuk esetén – ha a betegnek nincsenek organikus betegségekre utaló vészjósló („alarm”) tünetei (pl. nyelészavar, fogyás, vérszegénység, vérzés, hányás) – első lépésben nem szükséges eszközös vizsgálatok végzése. Ez a *tüneteken alapuló kórisme*, amelyet a Montreal-osztályozás is hangsúlyoz. Típusos tünetek esetén a kórismét megerősítheti a savszekréció-gátló kezeléssel elérhető tünet-



1. ábra. A GERD lépcsőzetes kezelése. (A) Felépítő („step-up”) stratégia, (B) leépítő („step-down”) stratégia

PPI: protonpumpagátló;  $H_2RA$ :  $H_2$ -receptor-antagonista

mentesség. Az PPI-terápiás teszt (*ex juvantibus* elkezdett PPI adására észlelt kedvező terápiás válasz) sok esetben hasznos módszer. Az utóbbi időben azonban egyre több adat utal arra, hogy a PPI-terápiás tesztnek alacsony a specificitása, emiatt segítségével az alapelátásban gyakran nehéz a GERD megfelelő kórismézése.<sup>1, 6, 34</sup> Ilyen esetekben az ajánlások a kórisme eszközös vizsgálatokkal történő megerősítését írják elő.<sup>20</sup>

A fentiek miatt a mindennapos gyakorlat és az alapellátás során fontos lenne olyan egyszerű kérdőív, amely a tünetek gondos elemzését alapul véve hozzásegíthetne ahhoz, hogy akár endoszkópos vizsgálat nélkül is mérlegelhessük a GERD súlyosságát, ill. segítségével lemérhessük az alkalmazott savszekréciógátló kezelés hatékonyságát. A korábban kidolgozott GERD-kérdőívek bonyolultságuk, időigényességük miatt nehezen alkalmazhatók a mindennapos gyakor-

latban. Ráadásul a kérdőíven alapuló elsődleges kórismét megnehezíti az a tény, hogy a tünetek szubjektív súlyossága nem mutat szoros összefüggést a GERD klinikai súlyosságával.<sup>4, 39</sup>

Ugyanakkor egy egyszerű tüneti kérdőív alkalmazása segíthet a beteg panaszainak standard körülmények közötti rögzítésében, és segítségével objektívebben megítélhető a terápia hatékonysága is, amely a hosszú távú kezelés vezetését is megkönnyítheti.

Egy ilyen hiánypótló, pontrendszeren alapuló kérdőívre tettünk korábban javaslatot (*1. táblázat*), amely ötvözi a típusos és az extraesophagealis tüneteket, valamint az endoszkópos eltéréseket, és a betegség súlyossága alapján tesz javaslatot a terápiára. Ez a kérdőív a GERD egyénre tervezett kezelését is elősegítheti, de ahhoz is hozzásegíthet, hogy megfelelően alkalmazzuk a lépcsőzetes kezelési stratégiát.<sup>22</sup>

1. táblázat. A GERD egyénre tervezett indító kezelését elősegítő kérdőívjavaslat

Nyelőcsőégés		Regurgitáció	Nem szíveredetű mellkasi fájdalom	
<b>Intenzitás</b>	<b>Gyakoriság</b>	<b>Gyakorisága</b>	<b>Intenzitás</b>	<b>Gyakoriság</b>
Igen erős <input type="checkbox"/> 9	havonta <input type="checkbox"/> 1	havonta <input type="checkbox"/> 1	igen erős <input type="checkbox"/> 9	havonta <input type="checkbox"/> 1
Erős <input type="checkbox"/> 6	hetente <input type="checkbox"/> 3	hetente <input type="checkbox"/> 3	erős <input type="checkbox"/> 6	hetente <input type="checkbox"/> 3
Mérsékelt <input type="checkbox"/> 3	hetente többször <input type="checkbox"/> 6	3 naponta <input type="checkbox"/> 6	mérsékelt <input type="checkbox"/> 3	3 naponta <input type="checkbox"/> 6
Gyenge <input type="checkbox"/> 1	naponta <input type="checkbox"/> 9	naponta <input type="checkbox"/> 9	gyenge <input type="checkbox"/> 1	naponta <input type="checkbox"/> 9
<b>Dysphagia tünetek</b>	<b>Odynophagia</b>	<b>Extraesophagealis</b>	<b>Endoszkópos lelet</b>	
Nyelészavar <input type="checkbox"/> igen 9 <input type="checkbox"/> nem 0 Torokfájás <input type="checkbox"/> 9	Fájdalmas nyelés <input type="checkbox"/> igen 9 <input type="checkbox"/> nem 0	Köhögés <input type="checkbox"/> 9 Nehézlégzés <input type="checkbox"/> 9 Rekedtség <input type="checkbox"/> 9	Normális <input type="checkbox"/> 3 LA A <input type="checkbox"/> 3 LA B <input type="checkbox"/> 6 LA C <input type="checkbox"/> 9 LA D <input type="checkbox"/> 12	
<b>PPI 1x1 vagy H2RA mérlegelendő (Score ≤ 11)</b> +Endoszkópos lelet: 3 (Normális vagy LA A)		<b>PPI 1x1 (Score ≥12)</b> Függetlenül az endoszkópos LA értékeléstől vagy	<b>PPI 2x1</b> Függetlenül az endoszkópos LA-értékeléstől	
Nyelőcsőégés: Intenzitás: 3 Hetente: 3 Regurgitáció Gyakoriság: 3 Mellkasi fájdalom: Intenzitás: 1 Gyakoriság: 1		- Dysphagia - Odynophagia  vagy  - Endoszkópia: LA B	Extraesophagealis tünetek Mellkasi fájdalom (score ≥6)  vagy  Endoszkópia: LA C/D (mérlegelendő)  vagy  Barrett-nyelőcső	

LA: Los Angeles endoszkópos osztályozás



## Mi a valós gyakorlat az alapellátásban?

Jól ismert tény, hogy az utóbbi években a GERD feltételezett kezdeti diagnózisának felállítása, a savszekréció-gátló kezelés kezdeményezése és hatékonyságának ellenőrzése egyre inkább a családorvosok kompetenciájává vált.<sup>11, 12, 43</sup>

Magyarországon nemrég részletes felmérés készült az alapellátásban arról, hogy a családorvosok milyen stratégiát alkalmaznak a GERD terápiájában. A felmérés célja a hazai családorvosi terápiás stratégiák megismerése mellett a betegség súlyosságának becslését és az egyéni terápiás terv készítését támogató fenti pontrendszeres kérdőív használhatóságának és fogadtatásának megítélése volt.<sup>27</sup> A keresztmetszeti tanulmányban a megkeresett 756 családorvos közül 493 töltötte ki a kérdőívet. A válaszadók 88%-a szükségesnek tartana egy egyszerű, tüneteken alapuló pontrendszert, amely segítené a GERD súlyosságának megítélését és a gyógyszeres kezelés szervezését, 91%-uk pedig elfogadta és hasznosnak találta a fenti pontrendszerjavaslatot.<sup>27</sup>

Nemzetközi adatok arra utalnak, hogy az alapellátásban a családorvosok nem követik minden esetben szigorúan az érvényben lévő ajánlásokat, beleértve a PPI szerek fokozatos dóziscsökkentésén alapuló, leépítő („step-down”) kezelési stratégiát.<sup>8, 30</sup>

Kalabay és mtsai által végzett széles körű, reprezentatív felméréséből néhány eredmény feltétlenül kiemelendő: a válaszadó családorvosok 50%-a a felépítő („step-up”) stratégiát választja; enyhe GERD esetében H2RA szert választ elsőként; a gyógyszer kiválasztásakor a családorvosok 97%-a figyelembe veszi a GERD-tünetek gyakoriságát, súlyosságát.<sup>27</sup> A felmérés alapján is megállapítható, hogy a mindennapos gyakorlatban (a valós életben) a családorvosok nem törekednek mereven a szakmai ajánlásokban elsőlegességet élvező leépítő („step-down”) kezelési stratégiához.

Az alapellátásban végzett hazai reprezentatív felmérés is alátámasztja, hogy időről időre érdemes kritikus szemmel áttekinteni a két stratégia („step-down”, „step-up”) előnyeit és korlátait.

### A helyes kezelési gyakorlat: a következetesen alkalmazott „step-down” stratégia

Az alábbiakban az érvényben levő irányelveket igazoló evidenciák mellett azok racionalitását támogató tényezőket is áttekintjük. A betegek túlnyomó részét (80%) az egyszerű szövődménymentes és a háziorvosi praxisban könnyen kezelhető, típusos tüneteket okozó kórforma jellemzi. Ez az úgynevezett szimptomatikus GERD, amikor a kezelés alapjául a betegségre jellemző tünetek (gyomorégés, savas felbőgés) szolgálnak. Ezek megszűnése jelenti a terápia eredményességét (l. a GERD Montreal-definícióját).

Mivel a GERD krónikus betegség, a Montreal-definícióból kiindulva a terápia célját a beteget zavaró

tüneteknek és/vagy a reflux következtében kialakuló szövődmények tartós megszüntetése jelenti. A reflux-betegek túlnyomó részét magába foglaló szimptomatikus GERD-ben (típusos tünetek esetében) egyszerűbb a helyzet, mert ilyenkor a cél a tartós tünetmentesség elérése. Természetes, hogy ezt a leghatékonyabb savszekréció-gátló szerekkel lehet a betegek legnagyobb hányadában elérni. A terápiában használatos gyógyszercsoportok hatékonyságát több randomizált és kontrollált klinikai vizsgálat is összehasonlította. Ezeket foglalja össze a Sigtermann és mtsai által közölt metaanalízis, amely egyértelműen bizonyítja, hogy a PPI-szerek eredményesebben kontrollálják a GERD-re jellemző tüneteket, mint a H2RA-szerek.<sup>45</sup>

Nem véletlen tehát, hogy szimptomatikus GERD-ben, az eszköz nélküli diagnosztika elemeként a PPI-teszt és nem pedig a H2RA-teszt vált ismertté, és terjedt el széles körben. A PPI-teszt elvégzése voltaképpen a „step-down” terápiás stratégia első lépését jelenti, vagyis eredményesség esetén nem a gyógyszer azonnali elhagyása, hanem a beteg számára adekvát savszekréció-gátló kezelés titrálása a követendő eljárás.

Egy másik metaanalízis azt is igazolta, hogy a tüneti relapszus esélye szignifikánsan kisebb a PPI-kezelés mellett, mint H2RA alkalmazása esetén.<sup>7</sup>

A „step-down” stratégia mellett szóló érv továbbá a költséghatékonyság is: közepes-súlyos GERD-tünetek esetében a PPI-alapú első vonalbeli kezelés mellett a betegségmentes napok száma, valamint az ehhez szükséges terápiás költség szignifikánsan kedvezőbb, mint a H2RA-alapú „step-up” terápia esetében.<sup>15, 16</sup>

A „step-up” stratégiát választók gyakran abból indulnak ki, hogy a súlyosabb szubjektív tüneteket súlyosabb reflux okozza. A „step-up” stratégia ellen szól azonban az a tény, hogy a tünetek és a kórkép súlyosága között nincs szoros összefüggés. Jellemző példa erre az ún. funkcionális gyomorégés, amikor számottevő refluxtevékenység nélkül is jelen vannak a refluxra jellemző tünetek. Ilyenkor a GERD kezelésében egyébként használt gyógyszerek rendszerint hatástalannak bizonyulnak. Mivel más funkcionális kórképekhez hasonlóan ez a kórforma is gyakori, „step-up” kezelési stratégiát választva ezek a betegek általában tartós, emelt dózissal, olykor még egyéb szerekkel (H2RA, alginát, antacida, bevonószer) is kombinált, mégis elégtelen eredményű terápiát kapnak. Ez mindenképp kerülendő, hiszen a hatás nem megfelelő, ráadásul mindez jelentős felesleges terhet ró az egészségügyi ellátórendszerre is. Ilyen esetekben az adekvát dózissal PPI-terápiás teszt elvégzését követő tüneti értékelés segít elkerülni ezt a csapdát, hiszen az eredménytelen PPI-teszt után kötelező az eszközös vizsgálatok (endoszkópia, nyelőcsőfunkciós vizsgálatok) elvégzése, amelyek segítségével nagy pontossággal igazolható vagy kizárható a GERD fennállása.

Nem ritka a fordított helyzet sem, amikor enyhe tünetek vagy akár tünetmentesség mellett súlyos szövődmények vannak jelen. Ilyen esetekben a „step-up”



terápiás stratégia alkalmazása magában hordozza az aludozírozás és következményesen a kórkép klinikai progressziójának lehetőségét. Szemben a szimptomatikus GERD-del, ezekben az esetekben a terápia hatékonyságának lemeréséhez nem elégséges a tünetek változásának követése, az csak eszközös vizsgálatokkal (endoszkópia, pH-metria) igazolható.<sup>40, 41, 42</sup>

A „step-up” stratégia hiányosságait a 2. táblázat foglalja össze.

## 2. táblázat. A felépítő („step-up”) kezelés hiányosságai

Lassúbb, fokozatosabb klinikai és endoszkópos javulás  
Gyakoribb relapszus  
Tolerancia (tachyphylaxia) lehetősége folyamatos, tartós H2RA-kezelés esetén  
A PPI-teszt hatékonyabb, és jobban alkalmazható, mint a H2RA-terápiás teszt  
Közepes-súlyos GERD-tünetek esetében kevésbé költséghatékony, mint a PPI-alapú első vonalbeli kezelés  
Funkcionális gyomorégés esetén késleltetheti a kivizsgálást és a helyes kórisme felállítását  
Tünetzegény kórfomához társuló súlyos szövődmények esetén az aludozírozás és a progresszió veszélye

## Mi a hiba a mindennapos kezelési gyakorlatban?

A nem megfelelő körültekintéssel alkalmazott, rosszul értelmezett „step-down” stratégiával összefüggően elkövetett hibákat a 3. táblázat foglalja össze. Számos adat arra utal, hogy az alapellátásban és a sürgősségi osztályokon a PPI-kezelést gyakran nem megfelelő javallattal és fölöslegesen hosszú ideig folytatják, illetve az ajánlásokat figyelmen kívül hagyva, indokolatlanul magas kezdő dózist alkalmaznak. Mindez közvetett és közvetlen módon is jelentősen növeli az egészségügyi kiadásokat.<sup>3, 9, 35, 48</sup>

Minderre jó példa az US Veterans Administration felmérése, miszerint 1621 beteg adatainak elemzése során 1243 betegben (77%) standard kezdő dózisu,

## 3. táblázat. A GERD helytelen kezelése

Megfelelő javallat nélküli PPI-kezelés (PPI-abúzus)  
Indokolatlanul hosszú ideig alkalmazott PPI-kezelés  
Indokolatlan nagy kezdő dózisu PPI-kezelés  
Éveken át nem történik meg a PPI-kezelés leépítése  
Szakorvosi gyógyszerajánlásokban nem szerepel a PPI-dózis csökkentésének javallata, ill. annak későbbi mérlegelése  
A „PPI-függőség” („PPI-dependencia”) helytelen értelmezése  
Savszekekreio „visszacsapás” jelensége („rebound” hiperszekekreio)  
Hosszu távu PPI-kezelés lehetséges mellékhatásai  
Az indokolatlan, tartós PPI-kezelés nem költséghatékony

míg a betegek csaknem ¼-ében (378 beteg, 23%) indokolatlanul nagy kezdő dózisu PPI-kezelést alkalmaztak. Kétéves követés során a nagy kezdő dózisu PPI-kezelésben részesülő betegek csupán 7%-ában alkalmazták a „step-down” stratégiát, a többi beteg továbbra is folytatta az indokolatlanul nagy dózisu PPI-terápiát. A felmérés azt is igazolta, hogy a kezdeti szakorvosi gyógyszerajánlások 80%-ában nem szerepelt a dóziscsökkentés javallata, ill. annak a későbbiekben történő mérlegelése.<sup>13</sup>

Számos vizsgálat eredménye hangsúlyozza a megfelelő javallat nélkül, indokolatlanul alkalmazott PPI-kezelés (PPI-abúzus) jelenségét, veszélyét.<sup>17, 18, 24, 33</sup> Egy amerikai felmérés szerint annak ellenére, hogy a nyelőcső-pH-mérés negatívnak bizonyult, vagyis nem igazolódott GERD, a betegek több mint 40%-a folytatta az indokolatlan PPI-kezelést.<sup>14</sup> Ezeket a megfigyeléseket a hazai alapellátásban végzett felmérés eredményei és a savellenes szerek felírására vonatkozó gyógyszerforgalmi adatok is támogatják.

A felesleges túladagolás és indokolatlanul hosszú PPI-kezelés jogos kritikája mellett a relatív „PPI-függőség” („PPI-dependencia”) kérdésére is fontos kitérni. A relatív függőség egyik fontos oka lehet a savszekekreio ún. visszacsapás („rebound” hiperszekekreio) jelensége, amikor a PPI-kezelés leállításakor – a terápia következtében kialakult hypergastrinaemia miatt – átmeneti savszekekreio-fokozódás következhet be. Egészséges önkénteseken igazolták, hogy 8 hetes terápiát követően a PPI-kezelés felfüggesztése az addig tünetmentes egyének csaknem felében refluxos és dyspepsiás tüneteket okozott. Ezért a PPI-kezelést nem szabad hirtelen abbahagyni, mert a frissen jelentkező („rebound”) panaszok akár önmagukban is tartós PPI-igényhez vezethetnek.<sup>5, 31, 37</sup> A „step-down” stratégia megfelelő alkalmazásakor a PPI-kezelés fokozatos leépítése során, valamint az alkalomszerű („on-demand”) PPI-kezelés esetén nem észlelték a visszacsapás („rebound”) klinikai jelenséget.<sup>26</sup>

A relatív PPI-függőségtől elkülönítendő a klinikai szempontból valódi PPI-dependencia fogalma, amely alatt a súlyos, szövődményes kórfomák esetén megjelenő, folyamatos alap- vagy emelt dózisu PPI-igényt értünk. A valódi PPI-dependencia – megfelelő kivizsgálást követően – az antireflux műtét egyik fontos javallatának tekinthető.<sup>52</sup>

A tartósan, indokolatlanul vagy a szükségesnél nagyobb dóziban szedett PPI-szerek hosszú távu alkalmazásával kapcsolatban több mellékhatás lehetsége is felmerült, Jóllehet a mellékhatások valós kockázata kismértékű, a kérdés jelentősége nem lebecsülendő. A lehetséges mellékhatások nemzetközi és hazai konferenciák és rangos szaklapok témájául szolgáltak.<sup>19, 23, 38, 47, 49, 51</sup>

A gyakran éveken át tartó, indokolatlanul történő PPI-kezelés gazdaságossága megkérdőjelezhető, az alapellátásban enyhe esetekben a „step-up” kezelés költséghatékonyabb stratégia.<sup>10</sup> Mindezek miatt PPI-dependencia



gyanúja esetén szükséges a nyelőcsőfunkciót jellemző vizsgálatok elvégzése. Ha ezek a vizsgálatok megerősítik a jelenség fennállását, akkor a PPI-kezelés fenntartása vagy antireflux műtét végzése szükséges. Kizáró esetben viszont elkerülhető a szerek felesleges, abúzuszerű alkalmazása.<sup>46</sup>

### Mi a megoldás?

A szakszerűen és megfelelő javallattal alkalmazott „step-down” kezelés létjogosultsága jól megalapozott. Az első kérdés azonban, amire a PPI- (vagy egyéb savszekréció-gátló) kezelés bevezetése előtt választ kell adnunk, hogy egyáltalán megfelelő javallattal tervezük-e a terápiát. Láthattuk, hogy a hosszú távú PPI-kezeléssel kapcsolatban mellékhatások lehetősége is felmerült. Jóllehet ezeknek a mellékhatásoknak a valós veszélye csekély, a hosszú távú PPI-kezelés esetén időről időre mérlegelnünk kell az alábbiakat: (a) valóban szükség van-e az adott dózisu kezelésre; (b) csökkenthető-e a PPI adagja; (c) fennáll-e az elért/elérhető terápiás előnyt meghaladó kockázati tényező; (d) elégséges lehet-e a PPI-kezelésnél enyhébb savgátlás. A fenntartó kezelés során a tünetmentességre és a még hatékonynak bizonyuló, legkisebb adagú savszekréció-gátlásra kell törekedni. Ennek értelmében a kezelés során az alkalmazott PPI adagja fokozatosan (szövődéyméntes esetekben 2–4 hetente) mérséklendő, majd a fél dózisu PPI elérése után következő lépésként a H2RA adása is megkísérélhető, majd utolsó lépésként a savellenes kezelés teljes leállítására is sor kerülhet. Nemzetközi adatok szerint körültekintő javallat és megfelelő betegkövetés mellett a helyesen alkalmazott „step-down” stratégiának megfelelően az esetek 50–60%-ában a PPI-kezelés H2RA-kezelésre váltható, majd a betegek kb. 15%-ában a savszekréció-gátló kezelés tartósan le is állítható.<sup>25, 36</sup> Tüneti relapszus esetén a legkisebb, még hatékony dózisu savszekréció-gátló terápia állítandó vissza, és amennyiben ez tartós PPI-kezelést jelent, úgy PPI-dependencia gyanúját kell felvetni, és el kell végezni a nyelőcsőfunkciós vizsgálatokat. Speciális esetet jelentenek az intermittálóan jelentkező refluxos tünetek. Ilyenkor elégséges lehet az ún. alkalmoszerű („on-demand”) terápiás stratégia, amelyhez az iniciális „step-down” kezelés tapasztalatai alapján választandó meg a savszekréció-gátló kezelés (PPI vagy H2RA) módja és dózisa.

### Hol van a helye a H<sub>2</sub>-receptor-gátlóknak a GERD terápiájában?

Ahogy az a fentiekből látható, a H2RA alkalmazásának helye elsősorban a „step-down” stratégia utolsó előtti lépéscsoja. Mivel a hazai és nemzetközi adatok arra utalnak, hogy a GERD betegek túlnyomó részét az alapellátásban ismerik fel és kezelik, törekedni kell a helyes kezelési stratégia széles körben történő megismertetésére.<sup>11, 12, 27, 43</sup>

Ennek nem nélkülözhető eleme a betegek állapotváltozásának követése, amelyet megkönnyíthet a tüneteket és az endoszkópos képet egyaránt rögzítő egyszerű kérdőív használata. Igazolt szimptomatikus GEERD esetén segítségével úgy monitorozható a klinikai állapot változása, hogy közben nem feledkezünk meg a terápiás stratégia lényegét jelentő fokozatos dóziscsökkentésről. Amennyiben a fentiek eredményeképp a klinikai remisszió fenntartása lehetséges H2RA alkalmazásával, úgy feltétlenül erre kell törekedni, és ehelyett hibát jelent a PPI alkalmazása.

A friss hazai felmérés eredményei arra utalnak, hogy az alapellátásban a családorvosok nem törekednek mereven a leépítő („step-down”) kezelési stratégiához, amely felhívja a figyelmet arra, hogy a mindennapos gyakorlatban szelektált beteganyagban körültekintően a „step-up” kezelés is mérlegelendő. A H2RA-kezelés mellett nagy valószínűséggel elkerülhetők a hosszú távú PPI-kezeléssel összefüggésben leírt lehetséges mellékhatások. A H2RA szerek folyamatos, tartós alkalmazása esetén azonban felléphet a tolerancia (tachyphylaxia) jelentkezése, ezért lehetőség szerint az intermittáló kezelést érdemes előnyben részesíteni.<sup>32</sup> Az intermittáló kezelés és az alkalmoszerű („on-demand”) terápia során jól kihasználható a H2RA kezdeti igen gyors savszekréció-gátló hatása, egyúttal elkerülhető a tolerancia kialakulása is. Mindebben a nemzetközi viszonylatban közkedvelt vény nélkül (OTC) kapható H2RA készítmények is nagy segítséget jelenthetnek.<sup>44</sup>

### Irodalom

1. Aanen MC, Weusten BL, Numans ME, de Wit NJ, Baron A, Smout AJPM: Diagnostic value of the proton pump inhibitor test for gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *APT* 2006; **24**: 1377-1884.
2. Armstrong D, Marshall JK, Chiba N, Enns R, Fallone CA, Fass R, Hollingworth R, Hunt RH, Kahrilas PJ, Mayrand S, Moayyedi P, Paterson WG, Sadowski D, van Zanten SJ; Canadian Association of Gastroenterology GERD Consensus Group: Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults – update 2004. *Can J Gastroenterol* 2005; **19**: 15-35.
3. Batuwitage BT, Kingham JG, Morgan NE, Bartlett RL: Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care. *Postgrad Med J* 2007; **83**: 66-68.
4. Bergquist H, Agréus L, Tillander L, Johnsson F, Sörngård H, Sjöstedt S, Hellström PM: Structured diagnostic and treatment approach versus the usual primary care approach in patients with gastroesophageal reflux disease: a cluster-randomized multicenter study. *J Clin Gastroenterol* 2013; **47**: e65-73.
5. Björnsson E: It is difficult to discontinue PPI treatment in patient with GERD. *Am J Gastroenterol* 2011; **106**: 367-368.
6. Bytzer P, Jones R, Vakil N, Junghard O, Lind T, Wernersson B, Dent J: Limited ability of the proton-pump inhibitor test to identify patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; **10**: 1360-1366.



7. Caro JJ, Salas M, Ward A: Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton-pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials. *Clin Ther* 2001; **23**: 998-1017.
8. Chey WD, Inadomi JM, Boohar AM, Sharma VK, Fendrick AM, Howden CW: Primary-care physicians' perceptions and practices on the management of GERD: results of a national survey. *Am J Gastroenterol* 2005; **100**: 1237-1242.
9. Craig DG, Thimappa R, Anand V, Sebastian S: Inappropriate utilization of intravenous proton pump inhibitors in hospital practice – a prospective study of the extent of the problem and predictive factors. *QJM* 2010; **103**: 327-356.
10. Eggleston A, Wigerinck A, Huijghebaert S, Dubois D, Haycox A: Cost effectiveness of treatment for gastro-oesophageal reflux disease in clinical practice: a clinical database analysis. *Gut* 1998; **42**: 13-16.
11. Flook N, Jones R, Vakili N: Approach to gastroesophageal reflux disease in primary care: putting the Montreal definition into practice. *Can Fam Physician* 2008; **54**: 701-705.
12. Flook NW, Moayyedi P, Dent J, Talley NJ, Persson T, Karlsson BW, Ruth M: Acid-suppressive therapy with esomeprazole for relief of unexplained chest pain in primary care: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2013; **108**: 56-64.
13. Gawron AJ, Pandolfino JE, Miskevics S, Lavela SL: Proton pump inhibitor prescriptions and subsequent use in US veterans diagnosed with gastroesophageal reflux disease. *J Gen Intern Med* 2013; **28**: 930-937.
14. Gawron AJ, Rothe J, Fought AJ, Fareeduddin A, Toto E, Boris L, Kahrilas PJ, Pandolfino JE: Many patients continue using proton pump inhibitors after negative results from tests for reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; **10**: 620-625.
15. Gerson LB, Robbins AS, Garber A, Hornberger J, Triadafilopoulos G: A cost-effectiveness analysis of prescribing strategies in the management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000; **95**: 395-407.
16. Habu Y, Maeda K, Kusuda T, Yoshino T, Shio S, Yamazaki M, Hayakumo T, Hayashi K, Watanabe Y, Kawai K: "Proton-pump inhibitor-first" strategy versus "step-up" strategy for the acute treatment of reflux esophagitis: a cost-effectiveness analysis in Japan. *J Gastroenterol* 2005; **40**: 1029-1035.
17. Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM: Overutilization of proton pump inhibitors: a review of cost-effectiveness and risk. *Am J Gastroenterol* 2009; **104** (Suppl 2): S27-S32.
18. Heidelbaugh JJ, Godtberg KL, Inadomi JM: Magnitude and economic effect of overuse of antisecretory therapy in the ambulatory care setting. *Am J Manag Care* 2010; **16**: e228-234.
19. Herscovici T, Fass R: Pharmacological management of GERD: where does it stand now? *Trends in Pharmacol Sci* 2011; **32**: 258-264.
20. Herszényi L, Rosztóczy A, Wittmann T, Tulassay Z: A gastroesophageal reflux betegség kórisméje és kezelése: A Magyar Gasztroenterológiai Társaság és a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium állásfoglalása. *Magy Belorv Arch* 2011; **64**: 195-202.
21. Herszényi L: A GERD új osztályozása. *Magy Belorv Arch* 2008; **61** (Suppl 1): 103-105.
22. Herszényi L, Rosztóczy A, Kalabay L, Wittmann T, Tulassay Z: A nyelőcső refluxbetegség osztályozásának nehézségei. *Magy Belorv Arch* 2013; **66**: 61-69.
23. Herszényi L, Varga M. Zs., Tulassay Z: A savgátlás valós helyzete. *Magy Belorv Arch* 2012; **65**: 127-132.
24. Hollingworth S, Duncan EL, Martin JH: Marked increase in proton pump inhibitors use in Australia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; **19**: 1019-1024.
25. Inadomi JM, Jamal R, Murata GH: Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001; **112**: 1095-1000.
26. Juul-Hansen P, Rydning A: Clinical and pathophysiological consequences of on-demand treatment with PPI in endoscopy-negative reflux disease: is rebound hypersecretion of acid a problem? *Scand J Gastroenterol* 2011; **46**: 398-405.
27. Kalabay L, Márkus B, Herszényi L, Rosztóczy A, Wittmann T, Tulassay Z: A GERD kezelése a napi gyakorlatban. *Magy Belorv Arch* 2014; **67**: 15-18.
28. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, Hiltz SW, Black E, Modlin IM, Johnson SP, Allen J, Brill JV, American Gastroenterological Association: American Gastroenterological Association Medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008; **135**: 1383-1391.
29. Katz PO, Gerson LB, Vela MF: Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; **108**: 308-328.
30. Khan N, Bukhari S, Lakha A, Qaz B, Davis N, Shapiro AB, Kavin H: Gastroesophageal reflux disease: the case for improving patient education in primary care. *J Fam Pract* 2013; **62**: 719-725.
31. McColl KE, Gillen D: Evidence that proton-pump inhibitor therapy induces the symptoms it is used to treat. *Gastroenterology* 2009; **137**: 20-22.
32. McRorie JW, Kirby JA, Miner PB: Histamin2-receptor antagonists: rapid development of tachyphylaxis with repeat dosing. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014; **5**: 57-62.
33. Naunton M, Peterson GM, Blaesel MD: Overuse of proton pump inhibitors. *J Clin Pharm Ther* 2000; **25**: 333-340.
34. Pace F, Pace M: The proton pump inhibitor test and the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; **4**: 423-427.
35. Ramirez E, Lei SH, Borobia AM, Pinana E, Fudiao S, Munoz R, Campos A, Carcas AJ, Frias J: Overuse of PPIs in patients at admission, during treatment, and at discharge in a tertiary Spanish hospital. *Curr Clin Pharmacol* 2010; **5**: 288-297.
36. Ramser KL, Sprabery LR, Hamann GL, George CM, Will A: Results of an intervention in an academic internal medicine clinic to continue, step-down, or discontinue proton pump inhibitor therapy related to a Tennessee Medicaid Formulary change. *J Manag Care Pharm* 2009; **15**: 344-350.
37. Reimer C, Söndergaard B, Hilsted L, Bytzer P: Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology* 2009; **137**: 80-87.
38. Reimer C: Safety of long-term PPI therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; **27**: 443-454.

39. **Rey E, Barceló M, Zapardiel J, Sobreviela E, Munoz M, Diaz-Rubio M:** Is the reflux disease questionnaire useful for identifying GERD according to the Montreal definition? *BMC Gastroenterol* 2014; **14**: 17.
40. **Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Lind T, Bolling-Sternevald E, Junghard O, Talley NJ, Agreus L:** Gastro-oesophageal reflux symptoms and health-related quality of life in the adult general population-the Kalixanda study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; **23**: 1725-1733.
41. **Rosztóczy A, Izbéki F, Róka R, Németh I, Gecse K, Vadász K, Kádár J, Vetró E, Tiszlavicz L, Wittmann T:** The evaluation of oesophageal function in patients with different types of oesophageal metaplasia. *Digestion*. 2011; **84**: 273-280.
42. **Rubenstein JH, Morgenstern H, Appelman H, Scheiman J, Schoenfeld P, McMahon LF Jr, Metko V, Near E, Kellenberg J, Kalish T, Inadomi JM:** Prediction of Barrett's esophagus among men. *Am J Gastroenterol* 2013; **108**: 353-362.
43. **Ruigómez A, Johansson S, Wernersson B, Fernández Cantero O, García Rodríguez LA:** Gastroesophageal reflux disease in primary care: using changes in proton pump inhibitor therapy as an indicator of partial response. *Scand J Gastroenterol* 2012; **47**: 751-761.
44. **Shi CW, Gralnek IM, Dulai GS, Towfigh A, Asch S:** Consumer usage patterns of non-prescription histamine2-receptor antagonists. *Am J Gastroenterol* 2004; **99**: 606-610.
45. **Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, Lau J, Numans ME:** Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31; **5**:CD002095.
46. **Simon L, Lonovics J, Tulassay Zs, Wittmann T (szerk.):** A gastroesophagealis refluxbetegség (GERD) – emésztőszervi és más megjelenési formák. Budapest, Astra Zeneca Könyvtár, Budapest, 2003.
47. **Tepes B:** Long-term acid inhibition: benefits and harms. *Dig Dis* 2011; **29**: 476-481.
48. **Thomas L, Culley EJ, Gladowski P, Goff V, Fong J, Marche SM:** Longitudinal analysis of the costs associated with inpatient initiation and subsequent outpatient continuation of proton pump inhibitor therapy for stress ulcer prophylaxis in a large managed care organization. *J Manag Care Pharm* 2010; **16**: 122-129.
49. **Thomson AB, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H:** Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol* 2010; **16**: 2323-2330.
50. **Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R:** The Montreal definition and classification of Gastro-Esophageal Reflux Disease (GERD) – a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 1900-1920.
51. **Vakil N:** Prescribing proton pump inhibitors: is it time to pause and rethink? *Drugs* 2012; **72**: 437-445.
52. **Wittmann T, Banai J, Bálint A, Forgács A, Horváth ÖP, Kiss J, Papp J, Tulassay Z:** A GORB belgyógyászati kezelésének határterületei, a sebészeti kezelés kérdése. *Eur J Gastroenterol Hepatol – Magyar Kiadás*, 200; **4**: 57-58.

Levelezési cím: Dr. Herszenyi László  
 Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika  
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.  
 e-mail: herszenyi.laszlo@med.semmelweis-univ.hu